

ナイミーヘン染色体不安定症候群の診療ガイドラインの作成について

研究分担者 村松秀城 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 講師
研究協力者 若松 学 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 医員

研究要旨

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究にあたり、ナイミーヘン染色体不安定症候群を担当した。ナイミーヘン染色体不安定症候群は、染色体不安定性を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性の亢進による高頻度の悪性腫瘍（特にリンパ系悪性腫瘍や固形腫瘍）を呈する免疫不全症の1つである。診断基準作成にあたっては、これまでの文献知見をまとめた上で、欧州免疫不全症学会 (ESID) における診断基準等を参考にした。

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群の一つである、ナイミーヘン染色体不安定症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン作成することが目的である。

B. 研究方法

ナイミーヘン染色体不安定症候群に関してこれまでに得られている臨床知見（表1）に基づいて、診断基準を策定した。

C. 研究結果

●診断基準

主要症状として、小頭症や鳥様顔貌、成長発達障害などの特徴的な身体所見、細胞性免疫および液性免疫の低下、および放射線感受性の亢進による高頻度の悪性腫瘍を認め、本疾患が疑われるときは、遺伝子検査によって診断する。遺伝子検査で*NBS1*遺伝子 exon6 における5塩基欠失(c. 657_661del5)を両アレルに認める場合がほとんどである。ただし、ごく稀に*NBS1*遺伝子 exon6 におけるc. 657_661del5を片アレルのみ、もしくは認めない患者が存在し、そのような場合には、ウエスタンブロットでnibrin発現を確認し、発現低下を認めるならばpromotorもしくはsplicing変異を検索することが必要である。本疾患の検査所見、および診断のフローチャートをそれぞれ、表2、3に示す。

●重症度分類

本邦ではこれまで報告がないが、海外の報告では免疫不全症の程度は軽症から重症までさまざまである。特に重度の免疫不全症を呈する例と悪性腫瘍を発症した例で予後が不良である。

D. 考察

同様の臨床症状を呈する、ほかの染色体不安定症候群として、DNA Ligase IV (LIG4) 欠損症, A-T, non-homologous end joining factor 1 (NHEJ1) 症候群, Bloom症候群などが挙げられる。これらの疾患との鑑別診断に遺伝子検査は必要である。治療方法として、悪性腫瘍や重度の免疫不全症を認める場合に、造血幹細胞移植を選択肢として検討する。しかしながら、染色体不安定性を示す本疾患において、悪性腫瘍に対する化学療法や造血幹細胞移植の前処置などについては、前処置関連毒性が強く出現する可能性に留意し、適切な治療方法を議論する必要があると考えられる。

E. 結論

ナイミーヘン染色体不安定症候群の診断基準を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hamada M, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu

H, Hama A, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Yoshida K, Kanno H, Manabe A, Taga T, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic anemia mimicking congenital dyserythropoietic anemia. *Int J Hematol.* 2018 Sep;108(3):306-311.

2) Takagi M, Hoshino A, Yoshida K, Ueno H, Imai K, Piao J, Kanegane H, Yamashita M, Okano T, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y, Kojima S, Morio T. Genetic heterogeneity of uncharacterized childhood autoimmune diseases with lymphoproliferation. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Feb;65(2).

3) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica.* 2019 Feb 21. [pill: haematol.2018.207241](https://doi.org/10.1111/haematol.2018.207241).

4) Muramatsu H. Inherited bone marrow failure syndrome: management and diagnostic advances utilizing next-generation sequencing. *Rinsho Ketsueki.* 2018;59(6):716-722.

2. 学会発表

1) 片岡伸介 村松秀城 若松学 三輪田俊介 成田幸太郎 濱田太立 村上典寛 谷口理恵子 市川大輔 北澤宏展 川島希 鈴木喬悟 西川英里 成田敦 奥野友介 西尾信博 小島勢二 深尾 敏幸 大西 秀典 高橋義行. 肺高血圧に対してトファシチニブが有効であった乳児発症インターフェロン関連疾患の1例. 第80回日本血液学会学術集会. 2018年10月12日. 大阪

2) 若松 学 西尾 信博 三輪田 俊介 成田 幸太郎 北澤 宏展 片岡 伸介 濱田 太立 村上 典寛 市川 大輔 谷口 理恵子 鈴木 喬悟 川島 希 西川 英里 奥野 友介 成田 敦 村

松 秀城 小島 勢二 高橋 義行. 蛋白同化ホルモンによる治療を約11年継続している先天性角化不全症の一例. 第60回日本小児血液・がん学会学術集会. 2018年11月15日. 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 臨床症状

主症状	
1. 小頭症	
2. 特徴的な鳥様顔貌	
3. 低身長	
4. 免疫不全による易感染性	
5. 放射線感受性の亢進	
リンパ系悪性腫瘍、固形腫瘍の合併	
副症状	
1. 指趾癒合、彎指趾症などの骨格異常	
2. ITP, AIHA などの自己免疫性疾患	
3. 精神発達遅滞	
4. 原発性性腺機能不全（とくに女兒）	
5. カフェ・オ・レ斑などの皮膚異常	

表2. 検査所見

検査所見
1. T 細胞数の低下、CD3+および CD4+T リンパ球数の減少、CD4/8 の低下
2. B 細胞数の低下、IgG サブクラスと IgA、IgE の低下、IgM の上昇
3. 放射線高感受性
リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性（7番と14番染色体の再構成が多い）
4. <i>NBS1</i> 遺伝子 exon6 の両アレル欠失(c.657_661del5)
5. <i>nibrin</i> 発現低下

表3. ナイミーヘン染色体不安定症候群の診断フローチャート

